

Année 1970

THÈSE

N°

319

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Monique NEGRIN - FRAGOAS

née le 6 juillet 1937 à PARIS 10ème

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

DONNEES ACTUELLES SUR LES TUMEURS CARCINOÏDES
A PROPOS D'UNE OBSERVATION
DE TUMEUR CARCINOÏDE BRONCHIQUE METASTASIANTE
AVEC SYNDROME ENDOCRINIEN

Président : M. M. CONTE, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551515_0008

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Monique NEGRIN - FRAGOAS

née le 6 juillet 1937 à PARIS 10ème

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

DONNEES ACTUELLES SUR LES TUMEURS CARCINOÏDES

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

DE TUMEUR CARCINOÏDE BRONCHIQUE METASTASIANTE

AVEC SYNDROME ENDOCRINIEN

Président : M. M. CONTE, Professeur

THESE

DOCTORAT DE MÉDECINE



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par
Monique NEGRIN - FRAGOAS,
Interne des Hôpitaux de Paris,
née le 6 juillet 1937 à PARIS 10e

Présentée et soutenue publiquement le

DONNEES ACTUELLES SUR LES TUMEURS CARCINOIDES.
A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE TUMEUR CARCINOIDE BRONCHIQUE
METASTASIANTE AVEC SYNDROME ENDOCRINIEN

Président : M. M. CONTE, Professeur

A tous mes maîtres dans les hôpitaux de Paris,

et particulièrement :

A Monsieur le Professeur CATTAN,
et à Monsieur le Professeur LAMBLING,

qui m'ont initiée à l'étude de la gastro-entérologie.

A Monsieur le Professeur CONTE,
qui a bien voulu avoir la gentillesse
de présider cette thèse.

A Monsieur le Docteur BODIN,
qui m'a amicalement conseillée dans cette étude.

A Monsieur le Docteur JAULIN,
dont l'observation détaillée a servi de base
à ce travail.

DEFINITION - MATERIEL D'ETUDE - PLAN

DEFINITION

. La tumeur carcinofde est une tumeur à développement lent, caractérisée par une prolifération cellulaire monomorphe, sans signes histologiques de malignité, mais métastasiante.

. Elle s'accompagne parfois d'un syndrome endocrinien particulier lié à l'activité sécrétoire de la tumeur et de ses métastases, dit "syndrome carcinofdien".

. La "carcinofdose" associe, d'après WALDENSTRÖM, des signes locaux dus à la tumeur carcinofde, des signes régionaux dus aux métastases, et des signes à distance liés au "syndrome carcinofdien".

Les tumeurs carcinofdes peuvent intéresser de nombreux organes :

- les premières décrites et les plus fréquentes sont digestives ;
- d'autres intéressent les bronches, les ovaires notamment.

Notre étude portera sur une observation de carcinofde bronchique métastatique avec syndrome carcinofdien, observée en 1963 dans le service de notre maître, M. le Professeur CONTE. Ce type d'observation, bien que rare, est déjà bien connu dans la littérature :

- . plus d'une centaine d'observations ont été publiées ;
- . la physiopathologie en est déjà en partie élucidée.

Notre travail consistera, à propos de la description de cette observation, en une analyse clinique et physiopathologique, compte tenu des connaissances actuelles.

PLAN

Nous avons adopté le plan suivant :

- OBSERVATION : description clinique, données biologiques et histologiques.
- COMMENTAIRES : 1) d'ensemble,
2) particuliers à cette observation, étudiés successivement sur les plans : clinique, histologique, biologique, physiopathologique, pathogénique et thérapeutique.
- CONCLUSIONS.

HISTORIQUE

Les tumeurs carcinoïdes sont connues depuis la fin du siècle dernier, puisque LUBARSH en 1888, au cours d'autopsies systématiques, distingue parmi les tumeurs du grêle cette petite "tumeur jaune de la sous-muqueuse".

- OBERNDORFER (1907) lui donne le nom de "carcinoïde", c'est-à-dire tumeur à développement lent, pour la différencier des autres tumeurs malignes du grêle, les "carcinomes".

- Plusieurs autres cas décrits avant 1952 furent sans doute des tumeurs carcinoïdes.

- De 1952 à 1954, trois équipes font le lien entre la tumeur elle-même et diverses manifestations à distance (cardiaques et cutanées) :

- BJÖRCK - AXEN - THORSON,
- ISLER - HEDINGER,
- ROSEMBAUM - SANTER - CLAUDON.

Ainsi se dessine l'existence d'un syndrome clinique particulier, lié à l'activité endocrine de la tumeur carcinoïde, "le syndrome carcinoïdien".

L'hypothèse de l'activité de la tumeur soupçonnée est confirmée par LEMBECK, qui découvre un taux élevé de sérotonine dans une tumeur digestive. Dès lors, les recherches se font dans deux voies, biologique et anatomique :

1) - Sur le plan biologique, l'étude de l'activité sécrétoire de la tumeur s'enrichit après la découverte de la sérotonine :

- . OATES isole un peptide vasoactif en 1964 : la kallicréine ;
- . d'autres substances ont été décelées dans des tumeurs carcinoïdes ces dernières années : prostaglandines,
ACTH, hormone mélanotrope,
insuline.

2) - Diverses localisations anatomiques sont décrites :

- . digestives : rectum, estomac, voies biliaires, canaux pancréatiques ;
- . bronchiques : c'est MATTINGLY, en 1956, qui rapporte la première observation de carcinoïde bronchique avec syndrome carcinoïdien.

Enfin, dernière étape : sont décrites d'autres tumeurs malignes (non carcinofides) s'accompagnant du même syndrome carcinofdien. Bien qu'histologiquement différentes, le type cellulaire de ces tumeurs serait voisin et leur activité fonctionnelle les apparenterait aux tumeurs carcinofides : citons les tumeurs malignes bronchique, pancréatique, thyroïdienne.

OBSERVATION

M. B... Lucien, ancien pâtissier, fut hospitalisé en février 1963, à l'âge de 62 ans, dans le service de notre maître, M. le Professeur CONTE, pour élucider la nature d'une importante hépatomégalie.

Depuis 1959, les médecins traitant M. B. avaient constaté le développement progressif d'une hépatomégalie.

Lors d'une hospitalisation en 1961 (au C. H. U. de Nantes : Dr BOQUIEN), le diagnostic de cancer secondaire du foie fut porté, bien que sans certitude, sur :

- 1) les données cliniques : gros foie, dur irrégulier, indolore, isolé ;
- 2) les données laparoscopiques : "hépatomégalie avec trois nodules blanchâtres nacrés, très certainement néoplasiques", bien que la biopsie ait été négative : le Professeur KERNEIS ne notait pas de lésion maligne, des lésions discrètes, et concluait : "si la malignité clinique et laparoscopique est certaine, il faut penser que votre aiguille est tombée en tissu sain."

Vers 1962, la famille de M. B., s'étonnant de la lente évolution de cette affection maligne, consulte le Dr JAULIN qui fait hospitaliser M. B. dans le service de M. le Professeur CONTE à Saint-Antoine.

I - L'interrogatoire attentif de M. B. révèle des troubles variés d'apparition très récente (depuis 1959) :

. digestifs : nausées, éructations, et surtout diarrhée, faite de trois à quatre selles quotidiennes, sans glaires ni sang, alors que le transit était auparavant normal.

. surtout, depuis 1961, des accès congestifs, très particuliers :
 - déclenchés électivement par l'ingestion de boissons alcoolisées,
 - à type de rougeur diffuse du visage et de la partie supérieure du corps.
 - avec injection conjonctivale : léger oedème des paupières et du visage, donnant l'impression de faciès "bouffi", ceci durant parfois plusieurs heures, avec légère anxiété et malaise général, suivi le lendemain d'une impression d'ankylose des doigts.

Le caractère déclenchant de l'alcool était si net et constant que, depuis cette époque, M. B., bon buveur, dut supprimer définitivement vin et alcool dans son alimentation. Par contre, les repas et les émotions n'influençaient nullement cet "accès congestif".

. enfin, vers la même époque, M. B. eut des douleurs de la hanche gauche et des radios montrèrent une image lacunaire de l'extrémité supérieure du fémur gauche.

II - L'examen clinique :

- Il s'agit d'un homme de 62 ans, corpulent (1,80 m - 77 kgs), dont le faciès est normal (notamment ni téléangiectasies, ni tuméfaction particulière).

- L'abdomen est déformé par une voussure de l'hypochondre droit et de l'épigastre. Cette hépatomégalie atteint la fosse iliaque droite, elle est très ferme mais non dure, assez régulière et indolore ; il n'y a ni ascite ni oedèmes des membres inférieurs, ni circulation collatérale.

La rate et les ganglions ne sont pas palpables.

Le cœur est normal, cliniquement et radiologiquement ; à noter simplement des signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche (Dr GOGLIN) sans hypertension artérielle.

La tension artérielle est à 17/10.

L'examen pulmonaire est normal.

Toucher rectal et rectoscopie sont normaux ; un simple bourrelet hémorroïdaire congestif à l'anuscopie.

On tente, au cours de l'hospitalisation, de reproduire la bouffée congestive : elle apparaît 10 minutes après l'ingestion d'un demi-verre de vin, tandis que la tension artérielle chute de 20,5 à 17.

III - L'hypothèse d'un syndrome carcinoïdien s'avérant plausible, le diagnostic de tumeur carcinoïde bronchique avec métastases hépatique et osseuse

sera porté sur :

- 1°) - les antécédents pulmonaires,
- 2°) - les investigations endoscopiques, histologiques, radiologiques et biologiques.

1°) - En effet, on note l'existence d'un long passé pulmonaire depuis l'âge de 30 ans.

1940 : épisode bronchitique, avec hémoptysie.

1942 : abcès pulmonaire (lobe inférieur droit) traînant et traité par antibiotiques en 1946.

1947 : une nouvelle hémoptysie conduit le Dr LEMOINE à faire une bronchoscopie : il découvre dans une bronche du lobe inférieur droit une "végétation lisse", dont l'histologie révèle la nature carcinofide "bénigne". La tumeur est détruite par 12 électro-coagulations successives, mais récidive, et en

1957 : le Dr CORNET, à Nantes (Hôpital Laënnec), pratique une lobectomie inférieure droite. Les microphotographies bronchiques montrent une tumeur en "battant de cloche", de 5 cm sur 4 cm, très remaniée par les électrocoagulations ; le parenchyme voisin est le siège d'une intense fibrose.

Histologie : "Prolifération tumorale faite de travées et de cordons cellulaires, de structure endocrine, de type carcinofide bronchique selon la terminologie de HAMPERL, non argentaffine (réaction d'azo-réaction à la dianisidine négative)." Prof. H. KERNEIS et Dr A. GORDEEFF.

Depuis cette exérèse, le malade ne présente plus aucun trouble pulmonaire.

Donc, à cette étape, le diagnostic de tumeur carcinofide bronchique primitive est posé, celui de l'hépatomégalie reste à préciser.

2°) - Divers examens complémentaires sont pratiqués :

. la laparoscopie (Drs JAULIN et FOUET) conclut à une hypertrophie hépatique volumineuse et homogène de la région explorée. La ponction-biopsie sur le lobe droit révèle un tissu sub-normal, les colorations de l'amylose sont négatives.

. les radios de tout le tube digestif ne montrent aucune lésion tumorale primitive (estomac, grêle, côlon, voies biliaires). Celles de la hanche gauche confirment la présence d'une image lacunaire, géodique, du grand trochanter avec un important remaniement de la trame osseuse de voisinage, le reste du squelette étant normal.

Comparant entre elles les lames histologiques de la tumeur bronchique et de la métastase hépatique, le Professeur KERNEIS (Nantes) soulevait les deux hypothèses diagnostiques suivantes :

- 1) - "carcinofdose de Waldenström, avec ou sans argentaffinité, avec ou sans flush, avec ou sans hypersérotoninémie, avec ou sans cardiopathie";
- 2) - un épithélioma métastatique.

En fait, l'existence d'un syndrome carcinofdien avec flush permettait de faire le diagnostic de tumeur carcinofde bronchique métastasiante (foie et fémur), fonctionnelle, non argentaffine, mais sans hypersérotoninémie ni cardiopathie.

Le décès du malade survint peu de temps après la sortie de l'hôpital. Une tentative de traitement au Desernil fut un échec. La déchéance physiologique, due aux troubles digestifs, vasomoteurs, à l'impotence fonctionnelle du membre inférieur gauche, conduisit le malade au suicide quelques mois plus tard. Aucune vérification anatomique ne put être faite.

Cette observation de carcinofde bronchique métastasiant mérite un certain nombre de commentaires que nous envisageons maintenant.

COMMENTAIRES CLINIQUES

I - Notre observation permet de souligner certains des caractères généraux des tumeurs carcinofides bronchiques.

Elles intéressent également :

- . les deux sexes : SORS, rassemblant en 1963 18 observations de la littérature, cite : 10 femmes et 8 hommes.
- . l'âge moyen : il est relativement plus jeune que dans les autres tumeurs malignes :
 - 1) dans l'ensemble : 40 % entre 40 et 50 ans,
35 % après 30 ans
 - 2) SORS : âge moyen : 51 ans
âges extrêmes : 31 à 70 ans
 - 3) ici : début à 39 ans.
- . la fréquence des tumeurs carcinofides bronchiques parmi les autres tumeurs malignes des bronches est très faible : selon Ph. EVEN, elle serait 150 fois moindre que celles des cancers bronchiques.
- . quant à la survenue d'un syndrome carcinofidien, elle est encore plus rare :

Ph. EVEN : moins de 5 % des carcinofides bronchiques, c'est dire la rareté extrême et l'intérêt d'une telle observation.
- . les tumeurs carcinofides bronchiques ont un potentiel malin atténué. En témoignent :
 - 1) le long délai écoulé entre les premiers signes bronchiques et la survenue du syndrome endocrinien (liée aux métastases hépatiques) :
 - . dans notre observation, 20 ans.
 - . dans les cas de la littérature, variable de 6 à 30 ans.
 - 2) la faible évolutivité des métastases.

Dans notre observation, l'hépatomégalie tumorale a évolué pendant 4 ans environ sans complications notables.

Toutefois, au stade de diffusion métastatique, et notamment quand survient un syndrome endocrinien, le pronostic devient beaucoup plus sévère.

Dans notre observation, il faut souligner le retentissement sur l'état physique et nutritionnel des troubles vaso-moteurs et digestifs, le caractère douloureux et invalidant de la localisation fémorale. C'est dire l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoces.

. Les signes de découverte les plus habituels des carcinofides bronchiques au début sont : des épisodes broncho-pulmonaires infectieux à répétition, des hémoptysies modérées (80 % des cas pour GARNIER - NESLER - RABIN), parfois des signes d'irritation bronchique, tels que la toux.

Ici, le premier symptôme fut une hémoptysie, puis des épisodes infectieux pulmonaires, restés inexpliqués jusqu'à la bronchoscopie. La radio thoracique étant souvent normale, la bronchoscopie est essentielle au diagnostic : elle permet de voir la tumeur et d'en pratiquer la biopsie pour étude histologique et histochimique.

Dans notre cas, il s'agissait d'une végétation lisse d'une bronche du bouquet terminal du lobe inférieur droit (de 5 cm sur 4 cm).

. Au stade de début, le diagnostic est posé et le traitement chirurgical curateur souvent efficace. Il est plus difficile à une phase plus évoluée où s'intriquent les divers symptômes endocriniens et métastatiques et, lorsque les signes cliniques bronchiques sont absents ou discrets, il peut être difficile de poser le diagnostic de l'origine bronchique du carcinofide.

Un examen le plus complet possible, notamment de l'appareil digestif, est nécessaire pour éliminer une éventuelle tumeur digestive.

Dans notre observation, rectoscopie, radios d'estomac, grêle et côlon étaient normales. Aucune vérification anatomique n'a été faite, mais la tumeur primitive bronchique était connue avant la survenue des métastases.

II - Le syndrome carcinofidien associe typiquement des signes paroxystiques et des signes permanents.

. Les signes paroxystiques (au début de l'affection) sont schématiquement et essentiellement :
 . vasomoteurs,
 . digestifs
 . et respiratoires.

. Les signes permanents plus tardifs, outre la diarrhée, sont surtout cutanés et cardiaques.

Ce syndrome est lié à l'activité plurisécrétoire de la tumeur et l'association des divers signes énumérés est variable selon les malades et selon les facteurs humoraux sécrétés.

Une analyse détaillée en a été faite, notamment par THORSON, par l'équipe MELMON - OATES - SJÖERDSMA - MASON aux Etats-Unis, et par GEFFROY et LAUMONIER en France.

Nous la schématiserons ainsi :

A - Signes paroxystiques

1°) - Manifestations vasomotrices et cardiovasculaires associées, dominées par :

- le "flush" (des Anglo-Saxons) ou bouffée vasomotrice, orage vasomoteur selon GEFFROY. Il est variable dans tous ses caractères, survient souvent brusquement, spontanément, ou provoqué par l'un des facteurs suivants :

- émotion, repas, exercice physique,
- ingestion d'alcool.

C'est :

. parfois une simple rougeur du visage et de la moitié supérieure du thorax avec élévation de la chaleur locale,

. parfois une cyanose, de même siège, mais très particulière, car, comme le note BJÖRCK dans sa description princeps : "elle était plus marquée à la face et au tronc (excepté oreilles et nez) qu'aux mains et pieds, sans diminution de l'hémoglobine réduite".

L'intrication des deux aspects rougeur et cyanose étant assez caractéristique du syndrome carcinoidien (différent de la simple bouffée congestive et la ménopause).

Enfin, l'accès vasomoteur peut s'accompagner d'une phase de pâleur livide qui serait, d'après GEFFROY, de pronostic péjoratif.

- Ces diverses phases (rougeur, cyanose, pâleur) se succèdent ou s'intriquent parfois, ou restent isolées.

- Localisé à la partie supérieure du corps, le flush peut être généralisé, de durée variable, allant de quelques minutes à plusieurs heures, voire même jours.

Des signes cardiovasculaires l'accompagnent parfois, surtout baisse tensionnelle avec tachycardie, voire véritable collapsus.

Ces "flushs" se répètent avec une fréquence variable (1 à 2 fois par semaine) au début, puis deviennent plus fréquents et conduisent aux signes cutanés chroniques.

2°) - Les signes digestifs sont dominés par la diarrhée, explosive, faite de quelques selles à un vingtaine maximum, liquides, sans glaire ni sang, uniquement motrice (le transit du grêle est accéléré).

Elle s'associe parfois à des douleurs abdominales, avec borborygmes, des nausées, voire des vomissements.

3°) - Les signes respiratoires sont moins constants : la dyspnée asthmatiforme est la plus typique.

4°) - Des signes nerveux s'observent parfois : allant de la simple anxiété à de véritables troubles psychotiques.

B - Signes permanents

Ils surviennent après une longue évolution.

1°) - L'atteinte cardiaque : typiquement, il s'agit de lésions de l'endocarde droit, mais on a décrit également des localisations gauches.

L'aspect est soit celui d'une défaillance cardiaque globale, avec oedèmes, soit seuls, des signes stéthacoustiques révèlent une sténose pulmonaire, une sténose tricuspidiennne, avec ou sans insuffisance.

2°) - Les signes cutanés :

. Ils siègent au même endroit que le flush, réalisent une rougeur diffuse du visage, plus ou moins cyanique, avec de nombreuses télangiectasies des pommettes et du nez (l'aspect du visage s'apparentant à celui des insuffisants respiratoires chroniques) ;

. On note parfois : un épaissement cutané,
ou un aspect pellagroïde.

3°) - Les oedèmes peuvent être dus aux divers facteurs : cardiaque, cutané, voire hépatique ou rénal.

4°) - Il faut citer enfin des signes plus rares : arthrites, ulcères gastriques ou duodénaux, possibilité de pigmentation mélanique, syndrome de Cushing, voire hypoglycémie.

L'association des divers signes est très variable d'un cas à l'autre, sous la dépendance des facteurs humoraux sécrétés,

THORSON, sur 79 cas de tumeurs carcinoïdes, analyse la fréquence des divers signes rencontrés dans le syndrome carcinoïdien dans le tableau suivant :

hommes 48 femmes 29

- "flush"	74
- hypermobilité intestinale	68
- asthme	18
- oedèmes	52
- lésions cardiaques	41
- lésions cutanées	5
- ulcère peptique	5
- arthralgies	6

Quant au syndrome carcinoïdien de notre malade, il était net, associant :

1°) - des bouffées congestives,

- électivement provoquées par l'ingestion d'alcool, durables (et d'autant plus que la quantité d'alcool était plus grande) : plus d'une heure,

- siégeant au visage, à la partie supérieure du thorax et aux membres supérieurs ;

- une hypotension avec sensation de malaise et divers signes locaux (oedème du visage avec injection conjonctivale) s'y associaient.

2°) - des signes digestifs importants :

- diarrhée permanente apparue en même temps que le flush et le gros foie avec nausées et anorexie.

Par contre, les signes permanents étaient absents : à noter la seule anomalie cardiaque, discrète HVG à l'électrocardiogramme (en l'absence de toute hypertension artérielle ou lésion valvulaire).

III - Ce syndrome endocrinien est lié généralement à l'existence de métastases hépatiques.

Celles-ci sont variables en taille et en nombre, souvent importantes, la tumeur carcinoïde réalise une des plus volumineuses hépatomégalies tumorales.

Le diagnostic en est fait par : - scintigraphie,

- laparoscopie avec biopsie (les tests fonctionnels hépatiques étant normaux),

- voire par laparotomie.

La survenue du syndrome fonctionnel a coïncidé avec le développement de l'hépatomégalie (deux ans après l'exérèse), dont le diagnostic précis n'a été fait que lors de la deuxième ponction biopsie hépatique.

Par contre, tous les dosages biologiques sont restés négatifs (nous reviendrons sur ces résultats apparemment paradoxaux).

HISTOLOGIE ET HISTOCHIMIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I - La tumeur bronchique :

- siège le plus souvent dans les bronches proximales (40 % des cas : lobaires inférieures) ;
- réalise divers aspects macroscopiques que décrit DELARUE, les plus fréquents étant ceux de tumeur endobronchique et de tumeur dite "en iceberg" (endo et exo-bronchique), et se développe dans la sous-muqueuse.

II - Tumeur primitive et métastases revêtent le même aspect histologique et histochimique.

A - Il s'agit d'une prolifération cellulaire monomorphe, sans signes histologiques évidents de malignité, à structure endocrinienne :

- la cellule est polygonale, mal limitée, le cytoplasme acidophile, le noyau petit, régulier, sans monstruosité, ni mitoses ; on ne note aucune atypie nucléocytoplasmique.
- elles se groupent de façon variable, en massifs pleins, cordonnaux, ou peuvent former des acini avec lumière centrale. Au microscope électronique, on note des granulations argentaffines (de même type que celles des cellules carcinofides du grêle et des cellules de Kulchitzki-Masson) groupées au pôle basal de la cellule.
- elles sont plus petites et moins nombreuses, plus fragiles (taille : 0,1 à 2,5 mmg contre 0,3 mmg).

- . Le stroma présente souvent une vascularisation importante.
- . Du côté bronchique, la tumeur est recouverte d'un épithélium normal.
- . Du côté pulmonaire, existe souvent une coque collagène qui peut être envahie ; les alvéoles le sont plus rarement.
- . Dans quelques cas, l'extension intéresse les ganglions hilaires voisins.

Les critères de la malignité ne seraient donc pas cellulaires, mais seulement anatomiques. En fait, la distinction entre carcinofde bénin et malin ne se justifie pas, la tumeur envahissant d'abord bronche et alvéole avant de métastaser à distance.

B - Le caractère endocrinien est souligné par les propriétés histo-chimiques de la cellule carcinofde ; ce sont des réactions d'identification d'une substance réductrice :

- 1) réaction argentaffine et réaction de Schmorl.
- 2) La diazoréaction et l'étude de la fluorescence jaune en lumière ultra-violette, identifiant cette substance à la sérotonine.

Ces réactions sont souvent négatives dans les carcinofdes bronchiques et, lorsqu'elles sont positives, ce n'est souvent que dans un petit nombre de cellules. Dans notre observation, l'azoréaction à la dianisidine était négative dans la tumeur primitive et dans les métastases hépatique et osseuse, témoignant de la faible teneur en sérotonine de la tumeur.

III - Les lésions secondaires sont liées aux conséquences du syndrome métabolique.

. Les lésions cardiaques sont : le plus souvent droites ; elles peuvent intéresser aussi l'endocarde gauche ; elles sont constituées par un épaississement endocardique fibreux, réalisant une sténose orificielle plus ou moins serrée.

. Les lésions cutanées sont de type pellagroïde : atrophie épidermique et sclérose dermique.

. Au niveau du rein, on constate parfois un épaississement de la membrane glomérulaire.

BIOLOGIE

Cette étude biologique reflète le potentiel plurihormonal de la tumeur ; plusieurs substances ont été identifiées : surtout sérotonine, kallikréine, prostaglandines.

En pratique les dosages faits couramment sont ceux de la sérotonine et de ses métabolites. Le dosage de la bradykinine sanguine notamment n'est le fait que de laboratoires de recherche.

I - Méthodes de dosages

a) - Le dosage de la sérotonine sanguine est délicat. Par la méthode spectrophotofluorométrique, la plus sensible, le taux normal est de 0,1 à 0,5 mg par mm³. Mais d'autres méthodes sont utilisées : chromatographique, biologique, colorimétrique, spectrofluorométrique.

La sérotonine peut être dosée aussi bien dans le sang total que le plasma ou les plaquettes en suspension (d'où les difficultés à comparer les divers résultats dans les cas publiés).

b) - Le dosage de l'acide 5-hydroxyindolacétique (5 HIAA) par spectrofluorométrie est plus simple ; le taux normal est de 8 mg par 24 heures. Un régime dépourvu de tout aliment riche en sérotonine (bananes et tomates surtout) est de règle pendant trois jours.

c) - On peut étudier les dérivés hydroxyindoles, par chromatographie sur papier, outre la 5OH-tryptamine, la tryptamine, le 5-hydroxytryptophane, le 5-hydroxytryptophol.

d) - Quant au dosage de la sérotonine tissulaire, il présente surtout un intérêt physiopathologique.

II - Résultats dans les carcinoïdes bronchiques

- non métastatiques : les chiffres de sérotonine et de 5-HIAA sont la plupart du temps normaux, rarement élevés.

- métastatiques : les chiffres sont élevés dans environ 2/3 des cas, et surtout en cas de syndrome endocrinien (Ph. EVEN), toutefois moins élevés dans l'ensemble que dans les carcinoïdes du grêle :

exemples : - sérotonine circulante : 1,5 mmg 2,1 mmg

- 5-HIAA : taux variable de 30 mmg à 1 000 et plus parfois, mais il existe beaucoup de variations, parfois paradoxales :

. taux normaux lors de syndrome endocrinien typique avec volumineuses métastases,

. taux élevés dans certains carcinofides non métastatiques.

Deux cas cités par WARNER (1962) :

- sérotonine (mmg/ml) :	cas 1 = 2,40)	taux normal : 0 à 0,5
	cas 2 = 0,58)	
- 5-HIAA :	cas 1 = 185)	taux normal : 0 à 12
	cas 2 = 184)	mg/24 heures

Dans l'ensemble toutefois, on peut dire que les hypersérotoninémies les plus franches s'observent surtout, mais inconstamment, dans les carcinofides bronchiques avec métastases volumineuses.

III - Résultats de notre observation

Les dosages de sérotonine et de 5-HIAA de notre observation ont fait partie d'une étude de Ph. EVEN, sur 10 cas de carcinofides bronchiques comparés avec des carcinofides digestifs et des sujets normaux. Les 5-hydroxyindoles sanguins, urinaires et tumoraux ont été dosés par chromatographie unidimensionnelle (évaluée de façon semi-quantitative).

Dans notre observation, alors que le syndrome endocrinien avec métastases était net, tous les dosages étaient normaux. Ce résultat n'est paradoxal qu'en apparence. En effet :

- outre une erreur, toujours possible, dans le recueil des échantillons ou dans la technique de dosage (étant donné la fragilité des dérivés hydroxyindoliques),

- on sait que les tumeurs carcinofides présentent souvent une sécrétion intermittente. PEART et coll., étudiant la sécrétion d'une tumeur carcinofide pancréatique, ont dosé 5-HIAA et sérotonine pendant 30 jours ; les variations de sécrétion ont été très amples :

. allant de 5 à 50 pour la sérotonine (normal : 5),

. de 30 à 450 pour l'acide 5-HIA (normal : 12),

d'où la règle de doser plusieurs jours consécutifs 5-HIAA et sérotonine.

IV - La faible teneur sécrétoire des carcinofides bronchiques explique l'intérêt des méthodes provoquées (faisant apparaître le flush) :

1°) - Les tests à l'adrénaline ou à la noradrénaline (I. V.) proposés par ROBERTSON et PEART sont de grande valeur, car on ne constate pas de faux résultats positifs.

2°) - Le déclenchement du flush par l'alcool est souvent positif. GRAHAME-SMITH propose de donner de 1 à 2 ml d'alcool à 90° dans 10 ml de jus d'orange. Ce dernier test était nettement positif chez notre malade.

Enfin, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, les autres substances responsables du syndrome endocrinien n'ont pu être dosées dans notre observation.

NOTIONS BIOCHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES ACTUELLES

L'activité sécrétoire de la tumeur carcinofde est multiple. Plusieurs substances ont été découvertes :

- . sérotonine et kallicréine sont les mieux connues ; nous y insisterons.
- . d'autres, de découverte plus récente, ne seront qu'évoquées.

I - La sérotonine (5-hydroxytryptamine : 5 HT) fut la première découverte.

Historique - ERSPAMER et coll. l'identifient en étudiant la substance responsable de l'argentaffinité des cellules entérochromaffines. Auparavant déjà, RAPPORT l'avait rendue responsable d'une action vasoconstrictrice : "sérum vasoconstrictor-factor".

- LEMBECK démontre la présence de sérotonine dans une tumeur carcinofde digestive.

- PERNOW et WALDENSTRÖM constatent une hypersérotinémie dans un syndrome carcinofdien.

- puis PAGE découvre une élévation de l'acide 5 HIA.

Biochimie - la sérotonine élaborée normalement en petites quantités par les cellules de K.M. entérochromaffines, ou les cellules nerveuses, est synthétisée par la cellule carcinofde sécrétante. Elle y est stockée dans les granulations neurosécrétoires et libérée sous l'effet de divers stimuli dans la circulation sanguine.

. Sa synthèse suit les étapes suivantes : l'hydroxylation du tryptophane (TP), sous l'effet d'une hydroxylase (très spécifique), conduit au 5-hydroxytryptophane (5 HTP). Celui-ci subit l'action d'une décarboxylase, non spécifique, et donne la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) : 5 HT.

. La dégradation conduit le plus souvent à la formation d'acide 5-hydroxyindolacétique (intervient là une monoaminoxydase, présente dans le foie et les poumons).

. D'autres voies cataboliques sont possibles : l'une conduit au 5-hydroxytryptophol et est nettement accrue par l'ingestion d'alcool (on s'interroge d'ailleurs sur le rôle physiologique de ce dérivé indolique).

Parfois, la synthèse de la sérotonine est incomplète, le 5-HTP étant libéré avant sa conversion en 5 HT. Il circule alors vers le foie, l'intestin, les reins, puis est converti en 5-HT et 5-HIAA. On trouve donc dans les urines de tels malades, à la fois : 5 HIAA, 5 HTP et 5 HT.

Physiologie - Libérée dans le sang, la sérotonine agit sur divers organes récepteurs :

- elle est veinoconstrictrice ;
- elle a une action bronchoconstrictrice ;
- sur l'intestin, elle stimule le muscle lisse circulaire de l'iléon et relâche le muscle circulaire du côlon, du rectum et de l'estomac.

II - La kalllicréine.

Historique - Déjà en 1962, ROBERTSON et coll. avaient soupçonné l'existence d'une autre substance vaso-active. Divers faits leur apparaissaient en effet paradoxaux :

- 1) - Le flush évoquait surtout une vasodilatation, alors que la sérotonine était constrictrice.
- 2) - La sérotonine (injectée par voie veineuse) ne reproduisait pas le flush typique.
- 3) - Enfin, l'absence de parallélisme entre la sécrétion de sérotonine et les manifestations endocriniennes était notoire ; notre observation illustre bien ces faits.

OATES découvre en 1964 une "kalllicréine" dans les métastases hépatiques d'une tumeur carcinofde ; cet enzyme catalyse la formation d'une kinine, la bradykinine.

- Celle-ci peut être libérée dans le sang veineux hépatique lors des flushes induits par la noradrénaline ou l'adrénaline ;
- la bradykinine synthétique injectée à des sujets normaux et carcinofdiens provoque un flush rouge typique avec hypotension et accélération du pouls.

L'ensemble de ces faits suggérait le rôle important de la bradykinine dans le mécanisme du flush.

. Une observation de WILLIAMS est exemplaire : c'est celle d'un carcinome médullaire du corps thyroïde sécrétant à la fois un taux élevé de prostaglandines, kallicréine, sérotonine, et même une hormone peptidique, la calcitonine.

3°) - ACTH et hormone mélanotrope : dans une observation d'HALLWRIGHT (G. P.), "pigmentation et syndrome de Cushing par tumeur maligne du pancréas".

4°) - Insuline : JAY-M. SHAMES et coll. rapportent une observation de tumeur carcinofde bronchique (avec métastases étendues) insulino-sécrétante. L'insuline fut mise en évidence par méthode immunologique dans le poumon, le foie, en quantité dix fois plus élevée que celle contenue dans le tissu normal adjacent.

Ainsi l'action physiologique des diverses substances élaborées par la tumeur carcinofde éclaire la

PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME CARCINOIDIEN

celui-ci variant selon le type de la ou des substances hormonales sécrétées.

Nous envisagerons dans ce chapitre les divers éléments du syndrome endocrinien et, pour chacun d'entre eux, le rôle respectif des "hormones" sécrétées ; puis nous tenterons une analyse physiopathologique du syndrome que présentait notre malade.

I - LE FLUSH

On distingue actuellement quatre types schématiques de flush.

1°) - Le flush érythémateux diffus (visage, cou, partie supérieure du thorax et membres supérieurs, bref (2 à 10 mn), parfois associé à une hypotension artérielle et tachycardie, serait provoqué par la bradykinine.

2°) - Le flush violacé : de même siège, parfois plus long, cyanotique, sans hypotension, il peut devenir permanent avec téléangiectasies, larmolement et injection conjonctivale ; il serait lié aux effets conjoints de la bradykinine et de la sérotonine (celle-ci étant, par son action veinoconstrictrice, responsable de la cyanose et de l'absence d'hypotension).

3°) - Le flush prolongé (2 à 3 jours) peut être diffus et s'associer à un

larmoiement abondant, un oedème facial avec gonflement des glandes salivaires ("faciès léonin"). Il serait lié à la bradykinine.

- Des taux élevés de bradykinine ont été retrouvés chez les malades présentant ce type de flush ; il s'agissait souvent de carcinofde bronchique.

- Ces tumeurs synthétiseraient et mettraient en réserve d'importantes quantités de kallicréine, libérées dans le sang lors des accès paroxystiques prolongés.

4°) - Le type "4", dit "flush en taches rouges brillantes" : s'observe surtout dans les carcinofdes gastriques et serait lié à la sécrétion d'histamine. Le rôle de la sérotonine et de la bradykinine reste à préciser.

II - LA DIARRHEE

Par accélération du transit intestinal, est liée aux effets de la bradykinine et de la sérotonine.

III - LE BRONCHOSPASME

est lié à l'effet bronchoconstricteur de la sérotonine et aussi de la bradykinine.

IV - Parmi les lésions permanentes :

1°) - Les lésions cardiaques de fibroélastose seraient le résultat de l'action prolongée de facteurs fibrosants sur l'endocarde (bradykinine).

2°) - Les lésions cutanées : celles de type pellagrofde, seraient dues à une carence en vitamine PP.

3°) - Les oedèmes, localisés à la face, sont dus à l'action de la bradykinine sur la permabilité capillaire ;

généralisés : on discute le rôle des facteurs responsables possibles :
 . rénal, la bradykinine réduisant la filtration glomérulaire,
 . cardiaque (au stade de cardiopathie décompensée),
 . nutritionnel (rôle d'une éventuelle carence protidique).

Tels sont schématiquement les éléments physiopathologiques probables (compte tenu des recherches actuelles).

Ils nous permettent de tenter une analyse physiopathologique du syndrome carcinofdien de notre malade.

Celui-ci associait des signes vasomoteurs, électivement déclenchés par l'alcool, et des signes digestifs.

- La bouffée vasomotrice était durable (parfois plus d'une heure), de type congestif (d'autant plus longue que la quantité d'alcool ingérée était plus grande), sans cyanose.
- Avec léger oedème facial, injection conjonctivale, et une sensation à la fois d'anxiété et de malaise.
- Une chute tensionnelle a été notée lors du "flush" provoqué par l'alcool.
- La diarrhée était peu intense, mais quotidienne, avec nausées et anorexie vive.

Cette description s'apparente le plus à celle du "flush" type 3 prolongé, type clinique bien décrit par MELMON et sensible aux corticoïdes.

MELMON, dans une étude portant sur dix-neuf cas de syndrome carcinofidien d'origine bronchique, isole douze cas de flush sévère et durable, congestif. Il s'accompagne d'un oedème facial, avec larmoiement, salivation, voire sudation et tuméfaction des glandes salivaires :

- des signes digestifs nets : nausées, vomissements, diarrhée ;
- tachycardie et hypotension y sont fréquentes ;
- un état fébrile avec parfois signes nerveux (anxiété, tremblement) complétant l'ensemble clinique.

La bradykinine jouerait un rôle essentiel dans ce type de flush.

- Son action sur la perméabilité capillaire expliquant notamment l'oedème facial, l'action vasodilatatrice expliquant l'aspect congestif du flush avec l'hypotension, comme c'est le cas dans notre observation. Dans cette étude, MELMON souligne en outre l'existence de signes nerveux allant de la simple anxiété à un véritable état confusionnel avec agitation motrice dans un cas de HUSSELMAN (1961).

- Simple anxiété dans notre cas, ces signes pourraient être dus à l'action des peptides vasoactifs, type bradykinine, sur le système nerveux central.

Les caractères cliniques du syndrome carcinofidien électivement provoqué par l'alcool contrastant avec la normalité des dosages de la sérotonine et de ses métabolites, la négativité des réactions de diazoréaction pourrait suggérer que la tumeur carcinofide bronchique de notre observation sécrétait une quantité notable de kallikréine, voire une autre substance vasoactive non identifiée. Ceci n'est bien sûr qu'une hypothèse, invérifiable puisqu'à cette date, les dosages du taux sanguin de bradykinine n'étaient pas pratiqués, le rôle de la bradykinine n'étant qu'à peine soupçonné. Il semble en tout cas

assez probable que cette tumeur carcinofde ne sécrétait que peu de sérotonine. Notons à ce propos l'inefficacité du traitement par antisérotonine (DESERNIL).

Outre l'aspect particulier du flush,

LES CARCINOIDES BRONCHIQUES DIFFERENT ENCORE DES CARCINOIDES DU GRELE.

1°) - Par d'autres signes cliniques :

- . la fréquence des métastases osseuses ostéoblastiques. Elle est soulignée par MELMON. Ph. EVEN, étudiant les carcinofdes publiés en 1964 (34 carcinofdes bronchiques, 61 intestinaux), cite :

30 % dans les carcinofdes bronchiques,

12 % dans les carcinofdes iléaux ;

- . la rareté et la moins grande gravité des lésions cardiaques droites ;
- . la fréquence d'une hypertrophie des glandes salivaires (MELMON).

2°) - Par des signes histochimiques : la négativité fréquente des réactions d'identification de la sérotonine

3°) - Par des signes biologiques :

- . la faible teneur en sérotonine tissulaire des carcinofdes bronchiques (Ph. EVEN : dosage de la sérotonine était normal dans 50 % des cas de carcinofdes non métastatiques) ;

- . toutefois, il semblerait que l'activité sécrétoire des carcinofdes bronchiques métastatiques soit sensiblement la même que dans les carcinofdes iléaux (Ph. EVEN), le "syndrome carcinofdien" s'observant dans les deux cas dans 50 % des formes métastatiques.

- . les éliminations urinaires d'acide 5-HIA sont de même ordre. Ph. EVEN soulève l'hypothèse : la faible teneur en sérotonine tissulaire ne serait-elle pas liée plutôt qu'à une synthèse moindre à un défaut de stockage cellulaire ? En témoigneraient, en outre, la rareté, la petite taille et la fragilité des granulations sécrétoires (au microscope électronique).

Un tableau comparatif des diverses tumeurs carcinofdes selon leur origine embryologique schématise assez bien les caractères particuliers des tumeurs carcinofdes :

- . dérivant de l'intestin antérieur primitif : les carcinofdes bronchiques, du pancréas, du duodénum et des voies biliaires ;

. de l'intestin moyen : ceux du grêle, y compris appendice, caecum et côlon droit ;

. de l'intestin postérieur : ceux du rectum et du côlon gauche.

Cette classification proposée par PEART et coll. dès 1963 (Lancet) s'est enrichie depuis ; Ph. EVEN (thèse, 1964) propose le tableau suivant :

	INTESTIN		
	antérieur	moyen	postérieur
Fréquence du syndrome carcinoïdien dans les carcinoïdes métastatiques	40 %	40 %	0
Fréquence de la cardiopathie carcinoïde :			
. dépôts fibreux endocardiques	20 %	50 %	0
. sténoses ou insuffisances droites	2 %	42 %	0
Métastases osseuses ostéoblastiques	30 %	12 %	0
Métastases cutanées	9 %	1 %	
Argentaffinité	20 %	70 %	4 %
Autofluorescence en lumière UV ou diazoréaction	+	+++	-
Grains de sécrétion cytoplasmiques (microscope électronique)	+	+++	-
Sérotonine tumorale (mg/g)	50	550	20
Acide 5-HIA urinaire (mg/24 h)	175	235	10
Sécrétion de 5-HTP	fréquente	rare	0
Histaminurie élevée	fréquente	rare	0

PATHOGENIE

Frappés par la ressemblance entre la cellule carcinoïde et la cellule de KULCHITSKY-MASSON (mêmes granulations avides de colorants,

groupées au pôle basal de la cellule dite chromaffine ou argentaffine), MASSON et FEYRTER ont émis une conception pathogénique d'ensemble des tumeurs carcinoïdes.

Elles dériveraient d'un même ensemble de cellules à propriétés neuro-sécrétoires, réparties dans divers tissus et organes :

- . cellules de K.M. digestives (réparties au fond des glandes de Lieberkunn et surtout nombreuses dans l'appendice et le duodénum),
- . cellules basales de la muqueuse bronchique,
- . mais aussi cellules identiques dans les glandes salivaires, la médullo-surrénale, la thyroïde, le pancréas.

En effet, dans toutes se retrouve le même type de granulations sécrétoires. Elles constitueraient donc un "système endocrinien diffus" (PAGES), sous la dépendance de commandes nerveuse ou hormonale (anté-hypophyse), que FEYRTER appelle encore "système de cellules claires":

tantôt ces cellules resteraient claires et non fonctionnelles,
tantôt elles subiraient une maturation, aboutissant à la cellule de K.M. digestive, ou à la cellule carcinoïde (à potentiel sécrétoire multiple).

Ainsi pourrait s'expliquer l'unicité des tumeurs carcinoïdes d'une part (pourtant issues d'organes très divers avec leur potentiel endocrinien commun), et d'autre part leur parenté avec d'autres tumeurs non carcinoïdes, s'accompagnant de même syndrome endocrinien carcinoïdien, telles :

- l'insulinome pancréatique,
- le cancer bronchique à petites cellules,
- le cancer médullaire thyroïdien.

A titre d'exemple, citons la parenté entre le carcinoïde bronchique et le cancer bronchique à petites cellules :

- tous deux dériveraient des mêmes cellules basales, normalement présentes dans la muqueuse bronchique. BENSCH, CORIN, PARIENTE et SPENCER en ont souligné les similitudes ultrastructurales ;

- un syndrome carcinoïde peut s'observer dans les deux cas.

PAGES et BARJON ont d'ailleurs trouvé sur une pièce d'exérèse de cancer bronchique la juxtaposition de cellules en "grains d'avoine" et de cellules carcinoïdes ; la récurrence, sept années plus tard, fut un syndrome carcinoïdien.

THERAPEUTIQUE

I - L'idéal est la destruction complète de la tumeur, par exérèse chirurgicale :

- elle est souvent curative définitivement au stade de tumeur localisée ;
- elle peut réduire nettement le syndrome endocrinien, lorsqu'il est dû à une métastase hépatique volumineuse et unique.

Par contre, les antinéoplasiques (ENDOXAN, 5-FLUORA-URACILE), la radiothérapie semblent peu actifs.

Notre malade, bien que le diagnostic de tumeur carcinofde bronchique ait été porté précocément, n'a d'abord bénéficié que d'une exérèse incomplète (par électrocoagulation) ; l'ablation totale par lobectomie, dix ans plus tard, n'a pu enrayer la diffusion métastatique ; l'hépatomégalie s'est développée dans les deux ou trois années suivantes, tandis qu'apparaissait le syndrome carcinofdien.

Quant à la tentative de traitement radiothérapique sur la localisation osseuse, elle fut de très bref et inconstant effet.

II - Lorsque la diffusion métastatique dépasse toute possibilité chirurgicale, seul un traitement pharmacologique peut être proposé pour pallier aux effets du syndrome carcinofdien. Dans ses grandes lignes, ce traitement repose sur les données physiopathologiques.

GRAHAME-SMITH les schématise dans le tableau reproduit à la page suivante.

Nous les énumérons :

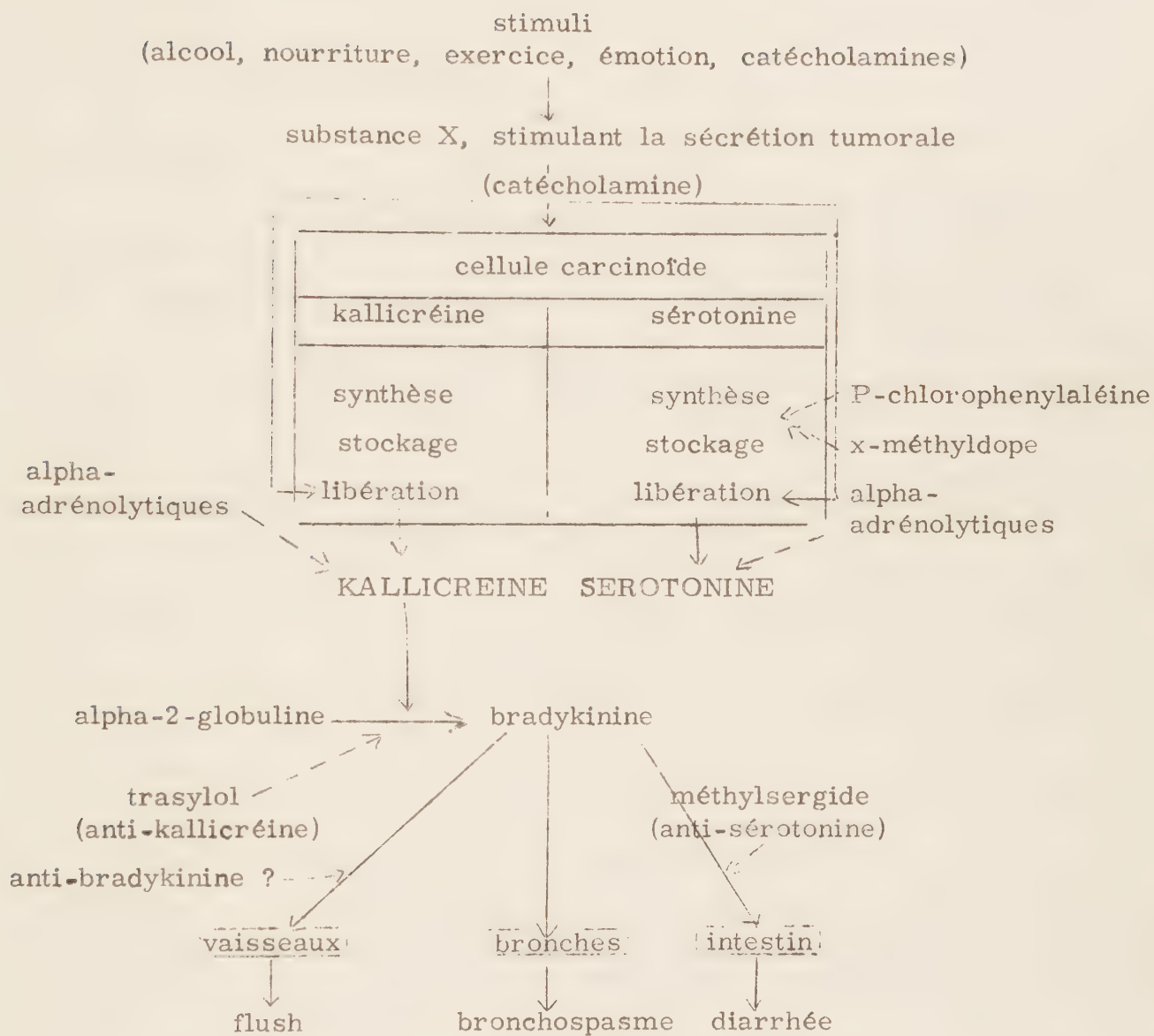
1°) - Substances bloquant les récepteurs α - adrénergiques :

Le flush (provoqué par les catécholamines ou l'alcool) est parfois inhibé par les α -adrénolytiques : par exemple la phentolamine à fortes doses intraveineuses (ADAMSON) ou la phénoxybenzamine.

Chez certains malades, ces substances inhibent le flush et même atténuent la diarrhée.

2°) - Substances inhibant la synthèse de la sérotonine par la cellule carcinofde :

- l'alpha-méthyl-dopa (Aldomet) agit en inhibant la décarboxylation du 5-HTP. Elle est parfois active chez les malades qui excrètent dans leurs urines : 5-HTP et 5-HT.



Nota : trait plein = action stimulante
 trait discontinu = action inhibitrice

- la p-chlorophén alanine s'opposerait à l'hydroxylation du TP en 5-HTP.

ENGELMANN cite cinq cas de maladies carcinofides avancées où la diarrhée a été améliorée dans les cinq cas.

On ne connaît pas actuellement de substance inhibant la synthèse de la kallicérine.

3°) - Substances inhibant l'action de la kallicréine et de la sérotonine :

- Les corticofides (efficaces dans le flush prolongé et sévère) pourraient empêcher la libération de kallicréine par la cellule carcinofide, ou s'opposer à son action sur l'organe récepteur (rôle dans le flush et le bronchospasme).

- Une antikallicréine (le trasylol, active in vitro, et utilisée dans le traitement de la pancréatite aigue hémorragique) ne semble par contre avoir aucune action in vivo (GRAHAME-SMITH).

- Le méthysergide (Desernil), antisérotonine, serait surtout actif contre la diarrhée, mais la survenue de possible fibrose rétropéritonéale en limite l'usage.

4°) - Enfin, les phénothiazines améliorent parfois le flush ; l'opium, la diarrhée.

En pratique, on utilise généralement :

- largactil et corticofides contre le flush et les manifestations asthmiformes ;

- opium ou Desernil contre la diarrhée.

Il faut insister pour conclure sur la grande sensibilité de ces malades, le risque de collapsus toujours possible au cours d'un flush (ce collapsus doit être traité de préférence par angiotensine ou methoxamine (Vasoxyl) plutôt que par noradrénaline ou métaraminol (ces deux dernières drogues accentuant le flush et le collapsus).

Lors de l'anesthésie générale, on pallie au risque de collapsus ou de bronchospasme par méthysergide intraveineux (de 1 à 4 mg).

C O N C L U S I O N S

Nous avons rapporté un cas de carcinofde bronchique métastasant (métastases hépatique et fémorale) avec syndrome endocrinien, observé chez un homme de 62 ans dans le service de M. le Professeur CONTE en 1963.

Cette observation nous a permis de faire un bref historique des tumeurs carcinofdes,

- de rappeler les principaux caractères des carcinofdes bronchiques :

- . cliniques,
- . histologiques,
- . biologiques,
- . biochimiques et physiopathologiques,

- de souligner les caractères différentiels entre carcinofdes bronchique et iléal,

- de dresser un tableau d'ensemble des tumeurs carcinofdes,
- et d'en évoquer la pathogénie et les principes thérapeutiques.

L'analyse physiopathologique du syndrome carcinofdien que présentait notre malade (alors que les dosages biologiques de la sérotonine étaient normaux) peut laisser supposer que la tumeur bronchique et ses métastases hépatiques sécrétaient surtout une substance vaso-active type kallikréine. L'absence de vérification anatomique et de dosage de la bradykinine sanguine ne permet pas de pousser plus loin les conclusions de notre étude.

B I B L I O G R A P H I E

- ADAMSON et coll. -
Lancet, 1969, 2, 293.
- ANYLAN (W.G.), HARGROVE Jr (M.D.), RUFFIN (J.M.), WALLACE (D.K.), WEAVER (W.I.) and KIRSHER (N.). - Metastatizing bronchial adenoma. Occurence in patient with functioning carcinoid syndrome. J.A.M.A., 1960, 174, 415.
- BENSCH (K.G.), GORDON (G.B.) et MILLER (L.R.) - Etude électromicroscopique et biochimique sur les tumeurs carcinofides bronchiques. Cancer, 1965, 18, 5, 592-602.
- BIORCK (G.), AXEN (O.) et THORSON (A.) - Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis with tricuspid insufficiency. Fatal outcome after angiocardiography. Am. Heart. J., 44, 143, 1952.
- DAVIS (V.E.), BROWN (H.), HUFF (J.A.) and CASHAW (J.A.) - A new pathway of serotonin metabolism in man and its accentuation by ethanol. J. Clin. Invest., 1966, 45, 1000.
- DELARUE (J.), LAUMONIER (R.) et LAQUERRIERE (R.) - Les carcinofides bronchiques. Ann. Ana-Path., 1960, 5, 498.
- DEPARIS (M.), SORS (Ch.), MANIGAND (G.) et SARRAZIN (A.) - Les carcinofidoses sécrétantes d'origine bronchique. Rev. Inter. Pneum., 1962, 26, 417.
- ENGELMAN (K.), LOVENBERG (W.) et SJÖERDSMA (A.) -
New Angland J. Med., 1967, 277, 1103.
- ERSPAMER (V.) - Pharmacology of indolealkylamines. Pharmacol. Rev., 1954, 6, 425.
- ESCOVITZ (W.E.) and REINGOLD (I.M.) - Functioning malignant bronchial carcinoid with Cushing's syndrome and recurrent sinus arrest. Ann. Int. Med., 1961, 54, 1248.
- EVEN (P.) - Les carcinofides bronchiques. Etude clinique, histologique, ultrastructurale et biochimique. Thèse, Paris, 1964.

- EVEN (P.) et coll. - Dosage des 5-HIAA dans les tumeurs carcinoïdes bronchiques. Rev. Franç. d'Etudes Clin. et Biol., 1965, 10, 935.
- FEYRTER - Microcarcinoïdose broncho-pulmonaire. Wien. Klin. Wschr., 1960, 72, 22, 386.
- GEFFROY (Y.), LAUMONIER (R.), MATRAY (F.) (Rouen) - Tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle. R. Prat. 1967, 17, 6, 727.
- GRAHAME-SMITH (D.G.) - Studies on the biosynthesis of 5-hydroxytryptamine. Ph. D. Thesis, University of London, 1966.
- GRAHAM (J.R.) - Methysergide for the prevention of headache. Experience in five hundred patients over three years. New England J. Med., 1964, 270, 67.
- GRAHAME-SMITH (D.G.) - The carcinoid syndrome. Am. J. of Cardiol. 1968, 21, 376.
- GUTH (P.S.), ROBBIN (P.S.), CAMO (G.) and AMARO (J.) - Venoconstriction induced by bradykinin in the rabbit ear. In Hypotensive peptides, Springer Verlag, New-York, 1966, 396.
- HALLWRIGHT (G.P.), NORTH, KAK, RFID - Pigmentation et syndrome de Cushing par tumeur maligne du pancréas. J. Clin. Endocr., 1964, 24, 456.
- HEDINGER (Chr.) - Die Pathologie des Karzinoidsyndroms und seiner Grenz-gebiete. 8e Symp. Dtsch. Gesell. Endokr. München, 1-3 März 1961, Seitz, 67-75.
- ISLER (P.) and HEDINGER (Chr.) - Metastasierendes Dunndarmcarcinoid mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalstenose - ein eigenartiger Symptomen-Komplex ? Schweiz. med. Wchnschr., 1953, 4, 83.
- JAY-M. SHAMES - Insulin-secreting bronchial carcinoid tumor with widespread metastases. Am. J. of Med., 1968, 44, 632.
- KELLERMEYER (M.D.) and GRAHAME (R.C.) - Kinins possible physiologic and pathologic roles in man. New England J. Med., 1968, 44, 632.
- KRIVOY (W.A.), LANE, KROEGER (D.C.) - Action de polypeptides sur la transmission synaptique. Ann. N. Y. Acad. Sc., 1963, 104, 312.
- LEMBECK (F.) - 5-hydroxytryptamine in a carcinoid tumor. Nature, London, 1953, 172, 910.

- LEWIS (G. P.) - Pharmacological actions of bradykinin and its role in physiological and pathological reactions. *Ann. N.Y. of Sciences*, 1963, 104, 236.
- MAC DONALD (R. A.) and ROBBINS (S. L.) - Pathology of the heart in the carcinoid syndrome. A comparative study. *Arch. Path.*, 1957, 63, 103.
- MASON (D. T.) and MELMON (K. L.) - New understanding of the mechanism of the carcinoid flush. *Ann. Int. Med.*, 1966, 65, 1334.
- MATTINGLY (T. W.) - Functioning carcinoid tumor new clinical entity. Review of clinical features on non-functioning and functioning carcinoid, including review of thirty-eight cases from literature. *Med. Ann. D.C.*, 1956, 25, 304.
- MELMON (F.), LOVENBERG (W.) and SJOERDSMA (A.) - Identification of lysyl-bradykinin as the peptide formed in vitro by carcinoid tumor kallikrein. *Clin. Chim. Acta*, 1965, 12, 292.
- MENGEL (C. E.) - Therapy of the malignant carcinoid syndrome. *Ann. Int. Med.*, 1965, 62, 587.
- MINETTO (E.), LAVEZZARO (G.), QUAGLIA (V.) and GABASIO (S.) (Turin) - *Presse Médicale*, 1969, 37, 1287.
- MISIEWICZ (J. J.), WALLER (S. L.) and EISNER (M.) - Motor responses of human gastro-intestinal tract to 5-hydroxytryptamine in vivo and in vitro. *Gut*, 7 : 1966, 208.
- OATES (J. A.) and MELMON (K. L.) - Biochemical and physiologic studies of the kinins in carcinoid syndrome. *Hypotensive peptides*, Springer Verlag, New-York, 1966, 565.
- OATES (J. A.), PETTINGER (W. A.) and DOCTOR (R. B.) - Evidence for the release of bradykinin in carcinoid syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1966, 45, 173.
- OBERNDOFFER (S.) - Karzenoide Tumoren des Dünndarms. *Frankfurt Ztschr. Path.*, 1907, 1, 426.
- PAGE (I. H.), CORCORAN (A. C.), UDENFRIEND (S.), SJÖERDSMA (A.) and WEISSBACH (H.) - Argentaffinoma as an endocrine tumor. *Lancet*, 1955, 1, 198.
- PEART (W. S.), ROBERTSON (J. I. S.) and ANDREWS (T. M.) - Facial flushing produced in patients with the carcinoid syndrome by intravenous adrenaline and noradrenaline. *Lancet*, 1959, 2, 715.

- PEART (W.S.), PORTER (K.A.), ROBERTSON (J.I.S.), SANDLER (M.) and BALDOCK (E.) - Carcinoid syndrome due to an pancreatic duct neoplasm secreting 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxytryptamine. *Lancet*, 1963, 1, 239.
- PERNOW (B.) and WALDENSTROM (J.) - Paroxysmal flushing and other symptoms caused by 5-hydroxytryptamine and histamine in patients with malignant tumors. *Lancet*, 1954, 2, 951.
- ROBERTS (V.C.) and SJÖERDSMA (A.) - The cardiac disease associated with the carcinoid syndrome (carcinoid heart disease). *Am. J. Med.* 1964, 5, 36.
- ROBERTSON (J.I.S.), PEART (W.S.) and ANDREWS (T.M.) - The mechanism of facial flushes in the carcinoid syndrome. *Quart. J. Med.*, 1962, 21, 103.
- ROSENBAUM (F.F.), SANTER (D.G.) and CLAUDON (D.B.) - Essential telangiectasia, pulmonic and tricuspid stenosis, and neoplastic liver disease. A possible new clinical syndrome. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1953, 42, 941.
- SANDLER and coll. - Prostaglandins in amine peptide secreting tumors. *Lancet*, 1968, 2, 1053.
- SJÖERDSMA (A.), OATES (J.A.), ZALTZMAN (P.) and UDENFRIEND (S.) - Serotonin synthesis in carcinoid patients. Its inhibition by x-methyl-dopa, with measurement of associated increases in urinary 5-hydroxytryptophan. *New England, J. Med.*, 1960, 273, 585.
- THORSON (A.) - Studies on carcinoid disease. *Acta Med. Scandinav.*, suppl. 1958, 7, 334.
- VERLEY-KOURILSKY - Microscopie électronique des tumeurs carcinofides bronchiques. *J. Fr. Med. Chir. Thor.*, 1965, 19, 1, 35.
- WARNER (R.R.P.) - Serotonin and gastrointestinal function. *J. Mt Sinai Hosp.*, 1959, 26, 450.
- WILLIAMS (E.D.) and AZZOPARDI (J.C.) - Tumours of the lung and the carcinoid syndrome. *Thorax*, 1960, 15, 30.
- WILLIAMS (E.D.) and CELESTIN (L.R.) - The association of bronchial carcinoid and pluriglandular adenomatosis. *Thorax*, 1962, 17, 120.
- WILLIAMS (E.D.) and SANDLER (M.) - The classification of carcinoid tumours. *Lancet*, 1963, 1, 238.

WILLIAMS (E.D.) - Diarrhoea and thyroid carcinoma. Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 59, 602.

ZWEIFACH (B.W.) - Microcirculatory effect by polipeptides. In Hypotensive peptides. Springer Verlag, New-York, 1966.

Lancet :

Leading article, 1966, 2, 1013.

Humoral basis of carcinoid flush.

Lancet :

Pharmacology of the carcinoid syndrome.

Leading article, 1968, 1, 404.

Vu,
le Président de thèse,

Professeur M. CONTE

Vu,
le Doyen Honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,
de Paris,

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,

Robert MALLET

